

VACCINAZIONI NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE: SICUREZZA ED EFFICACIA

Guida pratica per il medico di medicina generale e lo specialista reumatologo

Aggiornamento al 5 ottobre 2020

Le vaccinazioni sono il più efficace strumento di prevenzione per il controllo delle malattie infettive nella popolazione generale, ancor più importante nei pazienti con malattie reumatologiche poiché sono ad aumentato rischio di contrarre infezioni.

PRIMA DELLA VACCINAZIONE

Prima di procedere con qualsiasi tipo di vaccinazione è opportuno un adeguato controllo clinico e laboratoristico mirato a valutare lo stato di attività della malattia e l'eventuale presenza di controindicazioni.

È opportuno indagare accuratamente circa la terapia in atto per valutare in particolare la eventuale presenza di una condizione di immunodepressione nonché la sua durata ed entità (Tabella 1), se egli è allergico a farmaci, alimenti, lattice o altre sostanze, se ha mai avuto reazioni gravi ad una precedente dose di vaccino, se ha ricevuto vaccini nell'ultimo mese, se negli ultimi 6 mesi ha assunto farmaci per lunghi periodi, oppure è stato sottoposto a radioterapia o dialisi, se ha malattie croniche o disturbi della coagulazione, se è mai stato sottoposto ad interventi chirurgici, se è esposto ad aumentato rischio infettivo legato ad una particolare attività lavorativa/ricreativa-sportiva.

In caso di somministrazione di vaccini vivi sarà opportuno indagare anche eventuali infezioni ricorrenti, persistenti o gravi nell'ultimo anno, trasfusioni di sangue, emoderivati o immunoglobuline e terapie antivirali, contatti stretti con persone che hanno malattie che possono indurre immunodeficienza (es. leucemia, tumori, HIV/AIDS), che sono sottoposte a trattamento immunosoppressivo (es. trapianto di midollo, corticosteroidi, chemioterapia, radioterapia), o con donne in gravidanza.

Tabella 1 • Livelli di immunosoppressione determinati da farmaci anti-reumatici.

Livelli di Immunosoppressione trascurabili	
• Idrossiclorochina/clorochina	
• Sulfasalazina	
Livelli di immunosoppressione bassi/moderati (riduzione dei tassi di sieroprotezione di alcuni vaccini, lieve aumento del rischio infettivo)	
• Prednisone	<2 mg/kg fino ad un massimo di 20 mg/die
• Metotrexate	≤0,4 mg/kg/settimana
• Azatioprina	≤3 mg/kg/die
• 6-mercaptopurina	≤1,5 mg/kg/die
• Ciclosporina	≤2,5 mg/kg/die
• Ciclofosfamide	≤0,5 mg/kg/die per os
• Leflunomide	≤0,25-0,5 mg/kg/die
• Belimumab	
Alti livelli di immunosoppressione (riduzione significativa dei tassi di sieroprotezione, aumentato rischio infettivo)	
• Dosaggi maggiori di quelli sopra descritti	
• Tacrolimus	
• Micofenolato mofetile	
• Ciclofosfamide ev	
• bDMARDs e tDMARDs	
• Terapie di combinazione	

TIPO DI VACCINO

I vaccini inattivati (influenza, *S. pneumoniae*, epatite A, epatite B, papilloma virus umano, tossoide tetanico, *H. influenzae b.*, *N. meningitides*, difterite, pertosse, poliomielite parenterale, encefalite trasmessa da zecche, febbre tifoide parenterale) vanno somministrati in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale.

Contatto per informazioni

Segreteria della Società Italiana di Reumatologia
segreteria.sir@reumatologia.it

I **vaccini vivi attenuati** (morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla, tubercolosi, Herpes Zoster, poliomielite orale, febbre tifoide orale) dovrebbero essere evitati. I vaccini anti-morbillo/parotite/rosolia (anti-MPR) e anti-varicella possono essere considerati in pazienti con immunosoppressione di media entità. Il vaccino contro l'Herpes-Zoster può essere somministrato in pazienti trattati con corticosteroidi per brevi periodi a dosaggi da bassi a moderati (<20 mg/die equivalenti di prednisone). La vaccinazione con vaccini vivi attenuati andrebbe intrapresa almeno 2-4 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva o 3 mesi dopo la sospensione (vedi paragrafo specifico).

La *tabella 2* riassume le raccomandazioni generali per le vaccinazioni nei pazienti con Malattie Reumatologiche.

QUANDO SOMMINISTRARE I VACCINI

I vaccini dovrebbero essere somministrati in fase di REMISSIONE CLINICA DI MALATTIA.

I vaccini inattivati dovrebbero essere somministrati preferibilmente 2 settimane o più prima dell'avvio della terapia che può indurre immunosoppressione. In ogni caso i vaccini possono essere somministrati anche in corso di terapia immunomodulante.

Tabella 2 • Tabella riassuntiva Raccomandazioni generali.

Vaccino	Raccomandazione generale	Pazienti
Anti-influenzale	annuale	Raccomandato in tutti i pazienti (valutare pazienti in terapia anti-CD20)
Anti-pneumococcica	circa quinquennale (<i>vedi tabella 3</i>)	Raccomandato in tutti i pazienti (valutare pazienti in terapia anti-CD20)
Epatite A e/o epatite B	previa verifica del rischio infettivo e immunizzazione pregressa	Pazienti esposti ad alto rischio infettivo o con inadeguato titolo anticorpi protettivi contro l'epatite A e/o B
Papilloma virus	raccomandazioni popolazione generale	Raccomandato soprattutto in pazienti con LES tranne in quelli fortemente immunodepressi o con sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Herpes Zoster	previa verifica dell'immunizzazione in caso di anamnesi di varicella incerta o inattendibile	Pazienti non immunodepressi sieropositivi per ab anti-HZV possibilmente con vaccino ricombinante
	Pazienti in terapia con JAKi	Consigliato almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia indipendentemente dalla storia pregressa di varicella o HZ in pazienti di età ≥50 anni
BCG	non raccomandato	
Febbre Gialla	non raccomandato	Valutare solo in pazienti non immunodepressi
Vaccino (orale) Ty21a contro la febbre tifoide	non raccomandato	Valutare solo in pazienti non immunodepressi. In caso di viaggio in zone endemiche vaccino con polisaccaridico Vi di Salmonella Typhi
Anti-rabbica	pre-esposizione	Vaccino intramuscolare e test del titolo anticorpale da 2 a 4 settimane dopo la somministrazione della 3 ^a dose. Se titolo negativo dopo 3 ^a dose (<0,5 UI/ml) indicata somministrazione dose aggiuntiva
	post-esposizione	Somministrazione vaccino e immunoglobuline iperimmuni. Evitare somministrazione immunosoppressori.
Tossoide tetanico	decennale	Raccomandato in tutti i pazienti
		Immunizzazione passiva se elevato rischio di esposizione al tetano in pazienti in terapia con Rituximab

Tutti i vaccini: somministrazione nelle fasi di REMISSIONE CLINICA DI MALATTIA.

Vaccini inattivati: 2 settimane o più prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva

Vaccini vivi: almeno 4 settimane o più (vedi testo) prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva.

Controindicazione assoluta nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia

Rituximab: 4 settimane prima dell'inizio della terapia o almeno 12 mesi dopo l'ultima infusione.

In caso di terapia con Rituximab, è preferibile iniziare le vaccinazioni 4 settimane prima dell'inizio della terapia biologica o, se ciò non è possibile, almeno 6 mesi dopo l'ultima infusione.

I vaccini vivi sono generalmente controindicati.

In caso di necessità, dovrebbero essere somministrati almeno 4 settimane prima di iniziare terapia immunosoppressiva (al fine di ridurre il rischio di malattia causata dall'agente vaccinale) e sono comunque controindicati nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia.

In caso di vaccinazione con vaccini vivi attenuati, si consiglia di rispettare i seguenti timing di sospensione preventiva del trattamento immunomodulatore in corso:

Per dosaggi di prednisone ≥ 20 mg/die per >2 settimane attendere almeno 1 mese, per etanercept attendere almeno 1 mese, per methotrexate (MTX) se >0.4 mg/kg/settimana (>20 mg/settimana) attendere almeno 1-3 mesi, se terapia con Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Azatioprina, Certolizumab Pegol, Ciclosporina, Ciclofosfamide, Golimumab, Infliximab, 6-Mercaptopurina, Micofenolato mofetile, Tacrolimus, Tocilizumab, Ustekinumab attendere almeno 3 mesi, se Rituximab, è preferibile iniziare le vaccinazioni 4 settimane prima dell'inizio della terapia biologica o, se ciò non è possibile, almeno 12 mesi dopo l'ultima infusione, se leflunomide attendere almeno 2 anni (o eseguire wash-out).

RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE PER I SINGOLI VACCINI

Il vaccino anti-influenzale è fortemente raccomandato nella maggioranza dei pazienti con malattie reumatologiche. È consigliato vaccinare anche i contatti stretti.

Effetti patologia-correlati: Risposta protettiva in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES), sclerosi sistemica (SSc) e vasculiti ANCA-associate anche in trattamento con DMARDs e/o anti-TNF.

Effetti farmaco-correlati: L'efficacia del vaccino è ridotta in pazienti con AR trattati con rituximab. L'efficacia è ridotta ma soddisfacente in pazienti trattati con tofacitinib+MTX. Si può valutare la sospensione di MTX 2 settimane prima della vaccinazione per aumentare l'efficacia del vaccino.

La vaccinazione anti-pneumococcica con il vaccino coniugato 13-valente (PVC-13) e/o 23-valente (PPV23) è fortemente raccomandata nella maggioranza dei pazienti con malattie reumatologiche (vedere tabella 3 per calendario vaccinale).

Effetti patologia-correlati: La risposta umorale è leggermente ridotta, ma comunque protettiva, in pazienti affetti da AR, LES, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e SSc, anche se in terapia con farmaci immunosoppressori.

Effetti farmaco-correlati: Il MTX riduce la risposta alla vaccinazione che comunque si mantiene efficace. La risposta è significativamente ridotta in pazienti trattati con rituximab. Efficacia ridotta ma soddisfacente in pazienti trattati con tofacitinib+MTX. Risposta ridotta a sierotipo 6B/23F in pazienti trattati con abatacept+MTX.

La vaccinazione contro l'epatite A e/o l'epatite B dovrebbe essere somministrata in pazienti con malattie reumatologiche esposti ad alto rischio infettivo o nel caso in cui il titolo degli anticorpi protettivi contro l'epatite A e/o B non sia adeguato.

La vaccinazione contro il papilloma virus umano dovrebbe essere considerata nelle/nei pazienti con malattie reumatologiche, in particolar modo in quelle/quelli affetti da LES per i quali esiste infatti un aumentato rischio di infezione da HPV. Le pazienti con maggior numero di flare renali e che hanno ricevuto una più intensa e prolungata terapia immunosoppressiva presentano maggiore

Tabella 3 • Scheda vaccinale anti-pneumococcica.

Non nota anamnesi vaccinale o mai eseguita vaccinazione anti-pneumococcica	Somministrare PCV13 seguito dopo 8 settimane da 1 ^a dose PPSV23 Somministrare 2 ^a dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 ^a PPSV23
Una dose di PPSV23; zero o non noto PCV13	Somministrare PCV13 almeno 1 anno dopo 1 ^a dose PPSV23. Somministrare 2 ^a dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 ^a dose PPSV23 e almeno 8 settimane dopo PCV13
PPSV23 zero o non noto; una dose di PCV13	Somministrare 1 ^a dose PPSV23 almeno 8 settimane dopo PCV13 Somministrare 2 ^a dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 ^a dose PPSV23
Una dose di PPSV23; una dose PCV13	Somministrare 2 ^a dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 ^a dose di PPSV23 e almeno 8 settimane dopo PCV13
Due dosi PPSV23; zero o non noto PCV13	Somministrare PCV13 almeno 1 anno dopo 2 ^a dose PPSV23

probabilità di sieronegativizzazione degli anticorpi anti-HPV con conseguente riduzione del potere protettivo della vaccinazione. La possibile occorrenza di eventi tromboembolici venosi ne consiglia l'impiego nei pazienti con concomitante sindrome da anticorpi antifosfolipidi, seppur tali eventi non sembrano attribuibili con certezza alla somministrazione del vaccino.

Il vaccino contro l'Herpes Zoster (HZV) con vaccino vivo attenuato (HZV/ZL) è da considerare nei pazienti di età ≥ 50 anni con malattie reumatologiche non gravemente immunodepressi (*Tabella 1*), sieropositivi per anticorpi anti-HZV, verificandone l'immunizzazione in caso di anamnesi incerta o inattendibile per varicella. A secondo del trattamento in atto per la malattia reumatologica può essere opportuno considerare una temporanea sospensione. Quando disponibile, sarà da preferire vaccino ricombinante con adiuvante (HZV/su). In caso di inizio di terapia con JAKi (tofacitinib e baricitinib), considerato il maggiore rischio di infezione da HZV, è suggerita la vaccinazione con **vaccino ricombinante** in soggetti di età ≥ 50 anni, **indipendentemente della storia pregressa di infezione da varicella o HZ.**

Vaccino anti-tubercolare con BCG non raccomandato.

Vaccino contro la febbre gialla non raccomandato.

Vaccino (orale) Ty21a contro la febbre tifoide non raccomandato. In caso di viaggio in zone endemiche, vaccino con antigene polisaccaridico Vi di Salmonella Typhi

Vaccinazione anti-rabbica pre-esposizione va rinviata nei pazienti con malattie reumatologiche. I pazienti a rischio vanno vaccinati per via intramuscolare e va testato il titolo anticorpale da 2 a 4 settimane dopo la somministrazione della 3a dose. In caso di **profilassi post-esposizione** (con vaccino e immunoglobuline iperimmuni) non dovrebbero essere somministrate terapie immunosoppressive. Se la malattia di base richiede di essere trattata, la vaccinazione e la somministrazione di immunoglobuline iperimmuni va eseguita con contestuale valutazione del titolo.

Vaccinazione con tossoide tetanico è consigliata nei pazienti con malattie reumatologiche in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale. L'immunizzazione passiva deve essere considerata in caso di elevato rischio di esposizione

al tetano in quei pazienti trattati recentemente (entro 6 mesi) con terapia depletiva B cellulare.

Pazienti con asplenia, o ridotta funzionalità splenica. È raccomandata la somministrazione dei vaccini anti-influenzale, anti-pneumococcico, anti-Haemophilus Influenzae di tipo B e anti-meningococco di tipo C, per evitare lo sviluppo di "Overwhelming post-splenectomy infection" (OPSI). In caso di viaggio in zone endemiche per meningococco (A, Y, W135), eseguire la vaccinazione anche per questi sottotipi.

ALTRI ASPETTI

Nei neonati di madri trattate con farmaci biologici durante la seconda metà della gravidanza, i vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati durante i primi 6 mesi di vita.

Per la protezione dei pazienti con malattie reumatologiche che intendano intraprendere viaggi, andrebbero somministrati i vaccini raccomandati per la popolazione generale, salvo che per i vaccini con agenti vivi attenuati. Un rischio incrementato di contrarre tubercolosi è stato osservato nei pazienti con AR o LES. L'incidenza di colera, difterite, epatite A, infezione meningococcica, poliomielite, rabbia, tetano, encefalite da puntura di zecche, febbre tifoide e febbre gialla è sconosciuta in questi pazienti.

I membri delle famiglie di pazienti con malattie autoimmuni sistemiche dovrebbero essere incoraggiati a sottoporsi a vaccinazione secondo linee guida nazionali ad eccezione dei vaccini per la poliomielite orale. In caso di vaccinazione dei suddetti con vaccini vivi attenuati, si raccomanda di evitare stretto contatto con i pazienti gravemente immunodepressi.

Bibliografia essenziale

- Furer V, et al. Ann Rheum Dis. 2020.
- Furer V, et al. RMD Open. 2019.
- Guerrini G, et al. Clin Exp Rheumatol. 2019.
- Perricone C, Valesini G. Reumatismo 2019.
- Rondaan C, et al. RMD Open. 2019.
- van Assen S, et al. Ann Rheum Dis. 2011.

Il gruppo di lavoro che ha redatto questo documento, coordinato da Guido Valesini e Carlo Perricone, è composto dai Consiglieri SIR: Mario Bentivegna, Marco Gabini, Florenzo Iannone, Gian Domenico Sebastiani, Luigi Sinigaglia, Monica Todoerti.